

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 11 月 30 日 (30.11.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/71117 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/40, 9/20 // C07D 209/44

(21) 国際出願番号: PCT/JP99/02669

(22) 国際出願日: 1999 年 5 月 21 日 (21.05.1999)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大内清久 (OUCHI, Kiyohisa) [JP/JP]; 〒390-0836 長野県松本市

高宮北13-8 Nagano (JP). 金子 薫 (KANEKO, Kaoru) [JP/JP]; 〒178-0063 東京都練馬区東大泉3-2-15 島崎ビル402 Tokyo (JP). 金田 健 (KANADA, Ken) [JP/JP]; 〒390-0847 長野県松本市笹部3-6-10 Nagano (JP).

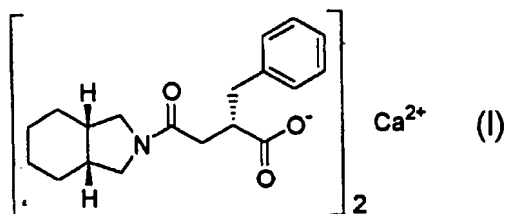
(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: IMMEDIATE RELEASE MEDICINAL COMPOSITIONS FOR ORAL USE

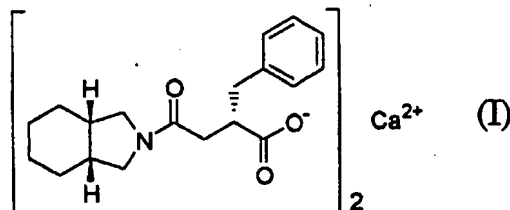
(54) 発明の名称: 速放性経口医薬品組成物



(57) Abstract: Immediate release medicinal compositions for oral use containing as the active ingredient calcium salt of a benzy succinic acid derivative represented by formula (I) or its hydrate which are useful as remedies for diabetes.

(57) 要約:

本発明は糖尿病治療剤として有用な式



で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分として含有する速放性経口医薬品組成物に関するものである。



添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

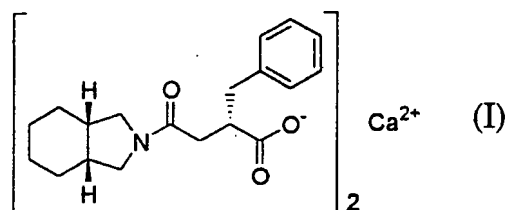
速放性経口医薬品組成物

5 技 術 分 野

本発明は、糖尿病治療剤として有用な速放性経口医薬品組成物に関するものである。

背 景 技 術

10 本発明の医薬品組成物における有効成分である、式



で表されるベンジルコハク酸誘導体（化学名：（2*S*）-2-ベンジル-3-（シス-ヘキサヒドロ-2-イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸）のカルシウム塩またはその水和物は、顕著な血糖低下作用を有しており、糖尿病治療剤として有用な化合物として知られている（特開平4-356459号公報）。

15 現在糖尿病治療に繁用されているグリベンクラミド、グリクラジドなどのスルホニル尿素系薬剤（SU剤）は、薬効発現までに時間がかかり、しかも作用が数時間持続するため、逆に低血糖症状をきたす危険性が大きいことが問題点として指摘されている。例えば、SU剤を食後高血糖を十分に抑制する量服用した場合、食間に低血糖をきたすという問題は避けられない。ところが、本化合物の作用効果は、短期持続的であるため、本化合物は食後の高血糖状態のみを是正し、食間の低血糖症状を引き起こすことのない高血糖症治療用薬剤として期待されている。

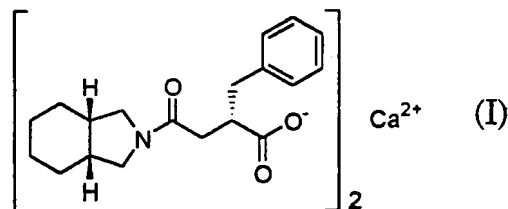
20 食後の高血糖状態のみを好適に是正し、食間の低血糖症状を引き起こさないようにするには、有効成分の血中からの早期排泄性に加え、服用後の速やかな吸収が必要である。このため、食後の高血糖治療においては、医薬品組成物の崩壊性及び有効成分の溶出性において優れた速放性製剤の開発が必要とされる。一般的

25

に速放性製剤としては服用後通常 20 分以内に約 75% 以上の薬物放出性（薬物溶出性）を付与することが要請されているが（医薬品の開発 第 11 巻，65～77 ページ，廣川書店発行）、本化合物は水に難溶性であり、溶出性の面で問題となることが懸念される。それ故、当該課題を解決すべく、優れた速放性製剤を
5 早期に開発することが大いに囑望されていた。

発明の開示

本発明は、式



10 で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分として含有する速放性経口医薬品組成物に関するものである。

本発明は、少なくとも、二酸化ケイ素を含有することを特徴とする、前記式 (I) で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分として含有する速放性経口医薬品組成物に関するものである。

15 本発明は少なくとも、部分アルファ化デンプン含有することを特徴とする、前記式 (I) で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分として含有する速放性経口医薬品組成物に関するものである。

図面の簡単な説明

20 第 1 図は前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物を有効成分とする実施例 1、2 及び参考例 1 記載の各種錠剤の溶出性を示したグラフであり、縦軸は有効成分の溶出率 (%)、横軸は試験開始後の経過時間 (分) をそれぞれ示す。

25 第 2 図は前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物を有効成分とする実施例 3～6 及び参考例 2～9 記載の各種錠剤の溶出性を示したグラフであり、縦軸は有効成分の溶出率 (%)、横軸は試験開始後の経過時間 (分)

をそれぞれ示す。

発明を実施するための最良の形態

- 本発明者らは、前記式（I）で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分とし、糖尿病治療剤として有用な、崩壊性及び溶出性の優れた速放性経口医薬品組成物を見出すべく鋭意研究した結果、医薬品組成物中に少なくとも、二酸化ケイ素または部分アルファ化デンプンを添加して医薬品組成物を製造することにより、医薬品組成物の崩壊性が向上し、しかも溶出性が飛躍的に改善されるという良好な知見を得、本発明を成すに至った。
- 10 前記式（I）で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩又はその水和物を有効成分とする経口医薬品組成物において、通常用いられる崩壊剤であるカルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどを添加し、一般に崩壊性がよいとされている乾式法（直接粉末圧縮法）により錠剤を製造しても、良好な溶出性の製剤は全く得られず、溶出性の遅延のみならず、溶出率が異常に低いものしか得られなかった。しかしながら、一般的に滑沢剤として使用される二酸化ケイ素を添加して錠剤を製造したところ、驚くべきことに極めて優れた溶出効率を示し、例えば、日局第1液を用いた溶出試験において試験開始直後から急激な溶出が認められ、最大溶出率も極めて高かった。
- 15 しかも、一般に崩壊性の面で劣るとされている湿式法（湿式顆粒圧縮法）により錠剤を製造した場合でも、二酸化ケイ素を添加した製剤は、通常用いられる崩壊剤であるカルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを添加した製剤に比し、驚くべき顕著な溶出効率を示し、例えば、日局第1液を用いた溶出試験において試験開始直後から急激な溶出が認められ、最大溶出率も極めて高かった。更に、湿式法で錠剤を製造した場合、通常用いられる崩壊剤であるカルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを添加した錠剤は相当の時間経過後においても、溶出率は依然低く、溶出性には格段の差異が見られ、満足できるものではないのに対し、崩壊剤として部分アルファ化デンプンを添加して湿式法で製造した製剤は、二酸化ケイ素を添加した場合と同様に良好な溶出性を示した。また、崩壊剤としてカルメロ
- 20
- 25

ースを添加した製剤は、本発明の医薬品組成物と同様の高い溶出効率を示すものの、有効成分である前記式（I）で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩と配合変化を起こして医薬品組成物が淡黄色に変色し、また、有効成分の分解が起こるため、安定性が悪く望ましくないものであった。

- 5 即ち、本発明は、少なくとも、二酸化ケイ素または部分アルファ化デンプンを含有することを特徴とし、卓越した崩壊性と活性成分の溶出性を有し、しかも前記式（I）で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩と配合変化を示さず、長期保存性に非常に優れた、前記式（I）で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分とする速放性経口医薬品組成物に関するものである。

本発明において有効成分として含有する前記式（I）で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩およびその水和物は、文献記載の方法またはそれと同様な方法等により製造することができる（例えば、特開平4-356459号公報）。

- 15 本発明において用いられる二酸化ケイ素には特に制限はなく、例えば、軽質無水ケイ酸、含水無水ケイ素などを挙げることができる。二酸化ケイ素の配合量は、特に限定されないが、製剤全体として0.5～5重量%程度配合すれば充分である。

- 20 本発明において用いられる部分アルファ化デンプンとしては、種々のアルファ化度のデンプンを用いることができ、このような部分アルファ化デンプンとしては、例えば、市販されている部分アルファ化デンプン〔PCS（登録商標）〕を挙げることができる。部分アルファ化デンプンの配合量は、特に限定されないが、製剤全体として5～20重量%程度配合すれば充分である。

- 25 本発明の経口医薬品組成物は種々の剤形に適用できるが、代表的な製剤としては、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤を挙げることができる。

例えば、顆粒剤、細粒剤及び散剤は常法に従い製造することができる。錠剤は常法に従い顆粒又は細粒を用い製造するか、常法に従い乾式法（直接粉末圧縮法）により直接造粒して製造することができる。カプセル剤は常法に従い顆粒、細粒或いは混合粉末を直接カプセルに充填することにより製造することができる。

本発明の医薬品組成物を製造する場合、必要に応じ、それぞれの製剤に好適な賦形剤、結合剤、界面活性剤、滑沢剤、流動化剤、コーティング剤、可塑剤、着色剤、香料等の添加剤を更に使用することができ、これらの添加剤は製剤学上通常使用されるものであり、前記式 (I) で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物の溶出性、配合変化などに特に悪影響を与えないものであればいかなるものも使用することができる。

賦形剤としては、例えば、結晶セルロースなどのセルロースまたはセルロース誘導体、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、シクロデキストリンなどのデンプンまたはデンプン誘導体、乳糖、D-マンニトールなどの糖または糖アルコール、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどの無機系賦形剤を挙げることができる。

結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、カンテン、ゼラチン、トラガント、マクロゴールなどを挙げることができる。

界面活性剤としては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリル酸ソルビタン、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴールなどを挙げることができる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどを挙げることができる。

流動化剤としては、例えば、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸マグネシウムなどを挙げることができる。

コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、マクゴゴール 6000、酸化チタンなどを挙げること

ができる。

可塑剤としては、例えば、クエン酸トリエチル、トリアセチン、マクロゴール 6000などを挙げるができる。

本発明の医薬品組成物は、極めて安定であり、高温高湿度の過酷条件下で1週間放置しても外観的に変化はなく、有効成分の分解は認められず、溶出率においても変化は認められない。

本発明の内容を以下の参考例、実施例及び試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

10 参考例 1

主薬	5.0 mg
結晶セルロース	27.5 mg
乳糖	28.7 mg
トウモロコシデンプン	10.0 mg
15 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	3.0 mg
ステアリン酸カルシウム	0.8 mg
(合 計)	75.0 mg

前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 75.0 g に結晶セルロース 412.5 g、乳糖 430.5 g、トウモロコシデンプン 150.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: L-HP C/LH-11, 信越化学工業株式会社製) 45.0 g 及びステアリン酸カルシウム 12.0 g を混合した後、これを直径 6 mm、5 R の杵を用い約 700 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

25 参考例 2

主薬	22.0 mg
乳糖	56.0 mg
トウモロコシデンプン	24.0 mg
結晶セルロース	13.2 mg

カルメロース	8.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4 mg
ステアリン酸カルシウム	1.2 mg

(合 計) 126.8 mg

- 5 前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 2.2 g に乳糖 5.6 g、トウモロコシデンプン 2.4 g、結晶セルロース 1.32 g 及びカルメロース (商品名: NS-300 (登録商標), 五徳薬品工業株式会社製) 0.8 g を混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの 6 重量% の水溶液 4 g (ヒドロキシプロピルセルロースとして 0.24 g) を添加して乳鉢で拌
- 10 造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30 メッシュ (500 μ m) 以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが 0.95% の配合量となるように混合し、これを直径 7 mm、9.5 R の杵を用い 500 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

15 参考例 3

主薬	22.0 mg
乳糖	56.0 mg
トウモロコシデンプン	24.0 mg
結晶セルロース	13.2 mg
20 カルボキシメチルスターチナトリウム	8.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4 mg
ステアリン酸カルシウム	1.2 mg

(合 計) 126.8 mg

- 前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 2.2 g に乳糖 5.6 g、トウモロコシデンプン 2.4 g、結晶セルロース 1.32 g 及びカルボキシメチルスターチナトリウム (商品名: プリモジェル (登録商標), 松谷化学工業株式会社製) 0.8 g を混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの 6 重量% の水溶液 4 g (ヒドロキシプロピルセルロースとして 0.24 g) を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30 メッシュ (500 μ m)
- 25

m) 以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.95%の配合量となるように混合し、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

5 参考例4

	主薬	22.0mg
	乳糖	56.0mg
	トウモロコシデンプン	24.0mg
	結晶セルロース	13.2mg
10	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
	ステアリン酸カルシウム	1.2mg
	(合計)	126.8mg

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.

- 15 2gに乳糖5.6g、トウモロコシデンプン2.4g、結晶セルロース1.32g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名:L-HPC/HL-11, 信越化学工業株式会社製)0.8gを混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの6重量%の水溶液4g(ヒドロキシプロピルセルロースとして0.24g)を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30メッシュ(50
- 20 0 μ m)以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.95%の配合量となるように混合し、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

参考例5

25	主薬	22.0mg
	乳糖	56.0mg
	トウモロコシデンプン	24.0mg
	結晶セルロース	13.2mg
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg

ヒドロキシプロピルセルロース 2.4 mg

ステアリン酸カルシウム 1.2 mg

(合 計) 126.8 mg

- 前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 2.2 g に乳糖 5.6 g、トウモロコシデンプン 2.4 g、結晶セルロース 1.32 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: L-HPC/HL-2, 信越化学工業株式会社製) 0.8 g を混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの 6 重量%の水溶液 4 g (ヒドロキシプロピルセルロースとして 0.24 g) を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30 メッシュ (50 μ m) 以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが 0.95% の配合量となるように混合し、これを直径 7 mm、9.5 R の杵を用い 500 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

参考例 6

- | | | |
|----|----------------|---------|
| 15 | 主薬 | 22.0 mg |
| | 乳糖 | 56.0 mg |
| | トウモロコシデンプン | 24.0 mg |
| | 結晶セルロース | 13.2 mg |
| | 部分アルファ化デンプン | 8.0 mg |
| 20 | ヒドロキシプロピルセルロース | 2.4 mg |
| | ステアリン酸カルシウム | 1.2 mg |

(合 計) 126.8 mg

- 前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 2.2 g に乳糖 5.6 g、トウモロコシデンプン 2.4 g、結晶セルロース 1.32 g、部分アルファ化デンプン (商品名: PCS (登録商標), 旭化成工業株式会社製) 0.8 g、ヒドロキシプロピルセルロース 0.24 g 及びステアリン酸カルシウム 0.12 g を混合した後、これを直径 7 mm、9.5 R の杵を用い 500 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

参考例 7

	主薬	22.0 mg
	乳糖	56.0 mg
	トウモロコシデンプン	24.0 mg
5	結晶セルロース	13.2 mg
	カルボキシメチルスターチナトリウム	8.0 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.4 mg
	ステアリン酸カルシウム	1.2 mg
	(合 計)	126.8 mg

- 10 前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 2.2 g に乳糖 5.6 g、トウモロコシデンプン 2.4 g、結晶セルロース 1.32 g、カルボキシメチルスターチナトリウム (商品名: プリモジェル (登録商標), 松谷化学工業株式会社製) 0.8 g、ヒドロキシプロピルセルロース 0.24 g およびステアリン酸カルシウム 0.12 g を混合した後、これを直径 7 mm、9.15 5 R の杵を用い 500 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

参考例 8

	主薬	22.0 mg
	乳糖	56.0 mg
20	トウモロコシデンプン	24.0 mg
	結晶セルロース	13.2 mg
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.4 mg
	ステアリン酸カルシウム	1.2 mg
25	(合 計)	126.8 mg

- 前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 2.2 g に乳糖 5.6 g、トウモロコシデンプン 2.4 g、結晶セルロース 1.32 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: L-HPC/LH-11, 信越化学工業株式会社製) 0.8 g、ヒドロキシプロピルセルロース 0.24 g

およびステアリン酸カルシウム 0.12 g を混合した後、これを直径 7 mm、9.5 R の杵を用い 500 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

参考例 9

5	主薬	22.0 mg
	乳糖	56.0 mg
	トウモロコシデンプン	24.0 mg
	結晶セルロース	13.2 mg
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0 mg
10	ヒドロキシプロピルセルロース	2.4 mg
	ステアリン酸カルシウム	1.2 mg
	(合 計)	126.8 mg

前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 2.2 g に乳糖 5.6 g、トウモロコシデンプン 2.4 g、結晶セルロース 1.32 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: L-HPC/LH-22, 信越化学工業株式会社製) 0.8 g、ヒドロキシプロピルセルロース 0.24 g およびステアリン酸カルシウム 0.12 g を混合した後、これを直径 7 mm、9.5 R の杵を用い 500 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

20 実施例 1

	主薬	5.0 mg
	結晶セルロース	27.5 mg
	乳糖	27.9 mg
	トウモロコシデンプン	10.0 mg
25	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	3.0 mg
	ステアリン酸カルシウム	0.8 mg
	軽質無水ケイ酸	0.8 mg
	(合 計)	75.0 mg

前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 5

0.0 g に結晶セルロース 275.0 g、乳糖 279.0 g、トウモロコシデンプン 100.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：L-HP C/LH-11，信越化学工業株式会社製）30.0 g、ステアリン酸カルシウム 8.0 g 及び軽質無水ケイ酸（商品名：アドソリダー（登録商標）101，フロイント産業株式会社製）8.0 g を混合した後、これを直径 6 mm、5 R の杵を用い打錠機で約 700 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

実施例 2

	主薬	5.0 mg
10	結晶セルロース	27.5 mg
	乳糖	27.3 mg
	トウモロコシデンプン	10.0 mg
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	3.0 mg
	ステアリン酸カルシウム	0.8 mg
15	軽質無水ケイ酸	1.4 mg
	(合 計)	75.0 mg

前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物（主薬）50.0 g に結晶セルロース 275.0 g、乳糖 273.0 g、トウモロコシデンプン 100.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：L-HP C/LH-11，信越化学工業株式会社製）30.0 g、ステアリン酸カルシウム 8.0 g および軽質無水ケイ酸（商品名：アドソリダー（登録商標）101，フロイント産業株式会社製）1.4.0 g を混合した後、これを直径 6 mm、5 R の杵を用い打錠機で約 700 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

25

実施例 3

	主薬	22.0 mg
	乳糖	56.0 mg
	トウモロコシデンプン	24.0 mg

結晶セルロース	13.2 mg
部分アルファ化デンプン	8.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4 mg
ステアリン酸カルシウム	1.2 mg

5 (合 計) 126.8 mg

前記式(1)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2 gに乳糖5.6 g、トウモロコシデンプン2.4 g、結晶セルロース1.32 g及び部分アルファ化デンプン(商品名:PCS(登録商標),旭化成工業株式会社製)0.8 gを混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの6重量%の水溶液4 g(ヒドロキシプロピルセルロースとして0.24 g)を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30メッシュ(500 µm)以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.95%の配合量となるように混合し、これを直径7 mm、9.5 Rの杵を用い500 kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

10

15

実施例 4

主薬	22.0 mg
乳糖	60.7 mg
トウモロコシデンプン	26.0 mg
20 結晶セルロース	13.2 mg
軽質無水ケイ酸	1.3 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4 mg
ステアリン酸カルシウム	1.2 mg

(合 計) 126.8 mg

25 前記式(1)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2 gに乳糖6.07 g、トウモロコシデンプン2.6 g、結晶セルロース1.32 g及び軽質無水ケイ酸(商品名:アドソリダー(登録商標)101,フロイント産業株式会社製)0.13 gを混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの6重量%の水溶液4 g(ヒドロキシプロピルセルロースとして0.24 g)を添

加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30メッシュ（500 μ m）以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.95%の配合量となるように混合し、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

5

実施例5

	主薬	22.0mg
	乳糖	54.7mg
	トウモロコシデンプン	24.0mg
10	結晶セルロース	13.2mg
	部分アルファ化デンプン	8.0mg
	軽質無水ケイ酸	1.3mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
	ステアリン酸カルシウム	1.2mg
15	(合計)	126.8mg

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2gに乳糖5.47g、トウモロコシデンプン2.4g、結晶セルロース1.32g、部分アルファ化デンプン(商品名:PCS(登録商標),旭化成工業株式会社製)0.8gおよび軽質無水ケイ酸(商品名:アドソリダー(登録商標)101,フロイント産業株式会社製)0.13gを混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの6重量%の水溶液4g(ヒドロキシプロピルセルロースとして0.24g)を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30メッシュ(500 μ m)以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.95%の配合量となるように混合し、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

実施例6

	主薬	22.0mg
	乳糖	56.9mg

	トウモロコシデンプン	24.4 mg
	結晶セルロース	14.0 mg
	部分アルファ化デンプン	9.0 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5 mg
5	ステアリン酸カルシウム	1.2 mg
	(合計)	130.0 mg

- 前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 20 g に乳糖 56.9 g、トウモロコシデンプン 24.4 g、結晶セルロース 14.0 g 及び部分アルファ化デンプン (商品名: PCS (登録商標), 旭化成工業株式会社製) 9.0 g を混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの 6 重量% の水溶液 416.7 g (ヒドロキシプロピルセルロースとして 25 g) を添加して高速混合攪拌造粒機で攪拌造粒を行い、流動層乾燥機で乾燥後、30 メッシュ (500 μ m) 以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが 0.92% の配合量となるように混合し、これを直径 7 mm、9.5
- 10
- 15 R の杵を用い打錠機で 500 k g の圧力で打錠して上記組成の錠剤を製造した。

試験例 1

溶出試験 (1)

- 実施例 1 ~ 2 及び参考例 1 記載の錠剤について、第十三改正日本薬局方、溶出
- 20 試験法第 2 法パドル法に従い、試験液に日局第 1 液 900 ml を用いて 50 rpm にて溶出試験 (定量法: HPLC, 検出波長: 220 nm) を実施した。それらの溶出試験の結果は第 1 図の通りであり、実施例 1 ~ 2 の錠剤は、参考例 1 の錠剤に比して顕著に優れた溶出性を示した。

25 試験例 2

溶出試験 (2)

- 実施例 3 ~ 6 及び参考例 2 ~ 9 記載の錠剤について、第十三改正日本薬局方、溶出試験法第 2 法パドル法に従い、試験液に日局第 1 液 900 ml を用いて 50 rpm にて溶出試験 (定量法: UV 吸光度測定, 検出波長: 205 nm) を実施

した。それらの溶出試験の結果は第2図の通りであり、実施例3～6及び参考例2の錠剤は、参考例3～9の錠剤に比して顕著に優れた溶出性を示した。

試験例3

5 配合変化試験

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物1gと下記の各種添加剤1gをそれぞれ混合し、その混合物を60℃、相対湿度80%条件下に2週間放置した後、外観を観察した。

10 添加剤

部分アルファ化デンプン（商品名：PCS（登録商標）、旭化成工業株式会社製）

カルメロース（商品名：NS-300（登録商標）、五徳薬品工業株式会社製）

カルメロースカルシウム（商品名：ECG-505（登録商標）、五徳薬品工業株式会社製）

15 クロスカルメロースナトリウム（商品名：Ac-Di-Sol，旭化成工業株式会社製）

軽質無水ケイ酸（商品名：アドソリダー（登録商標）101，フロイント産業株式会社製）

その結果は下記の表1の通りであり、前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物は部分アルファ化デンプン又は軽質無水ケイ酸と配合

20 した場合は安定であったが、カルメロース、カルメロースカルシウム或いはクロスカルメロースナトリウムとは配合変化を引き起こした。

〔表1〕

添加物	外観
部分アルファ化デンプン	変化なし
カルメロース	淡黄色に着色
カルメロースカルシウム	微黄色に着色
クロスカルメロースナトリウム	微黄色に着色
軽質無水ケイ酸	変化なし

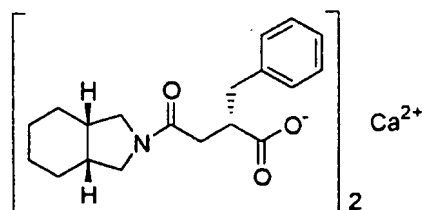
試験例 4

安定性試験

- 実施例 3 ～ 4 及び参考例 2 記載の錠剤を 60℃、相対湿度 80% 条件下に 1 週間放置後、錠剤の外観、分解物の量及び日局第 1 液における溶出時間の変化を調べた。その結果、カルメロースを含有する参考例 2 記載の錠剤は外観が微黄色に変化し、分解物の増加を認めたが、部分アルファ化デンプンを用いた実施例 3 記載の錠剤、軽質無水ケイ酸を用いた実施例 4 記載の錠剤については何ら変化は認められず、溶出時間にも変化なく、極めて安定であった。
- 5

請求の範囲

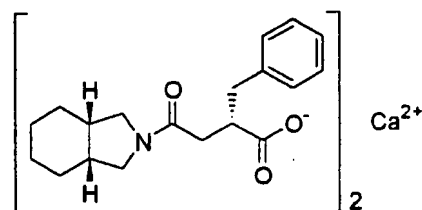
1. 式



で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分

5 として含有する速放性経口医薬品組成物。

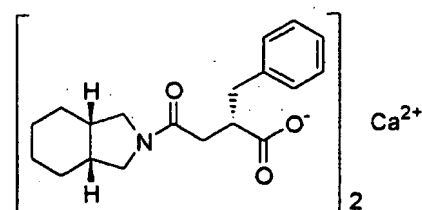
2. 少なくとも、二酸化ケイ素を含有することを特徴とする、式



で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分

10 として含有する請求項 1 記載の速放性経口医薬品組成物。

3. 少なくとも、部分アルファ化デンプン含有することを特徴とする、式



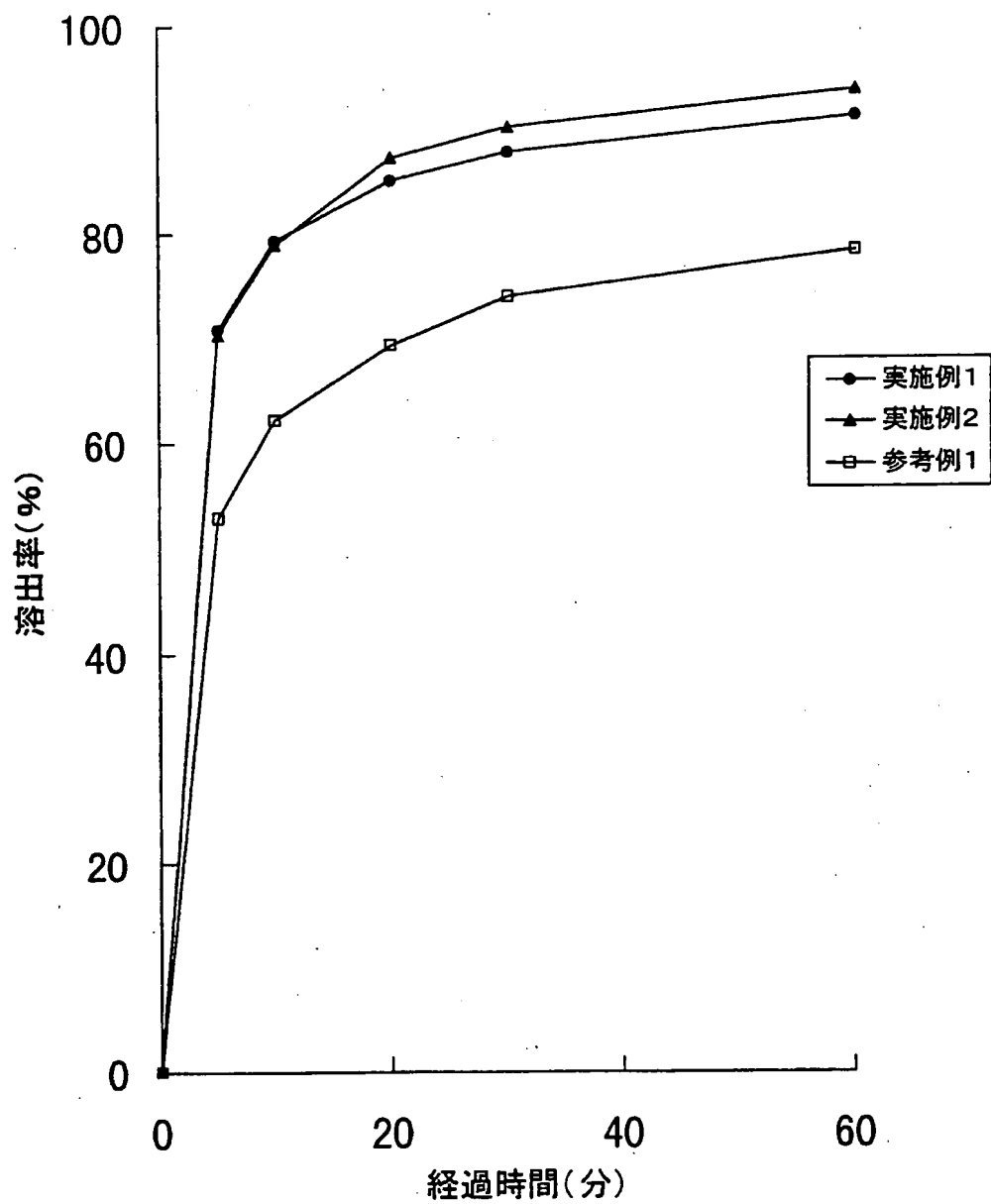
で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分

15 として含有する請求項 1 記載の速放性経口医薬品組成物。

1 / 2

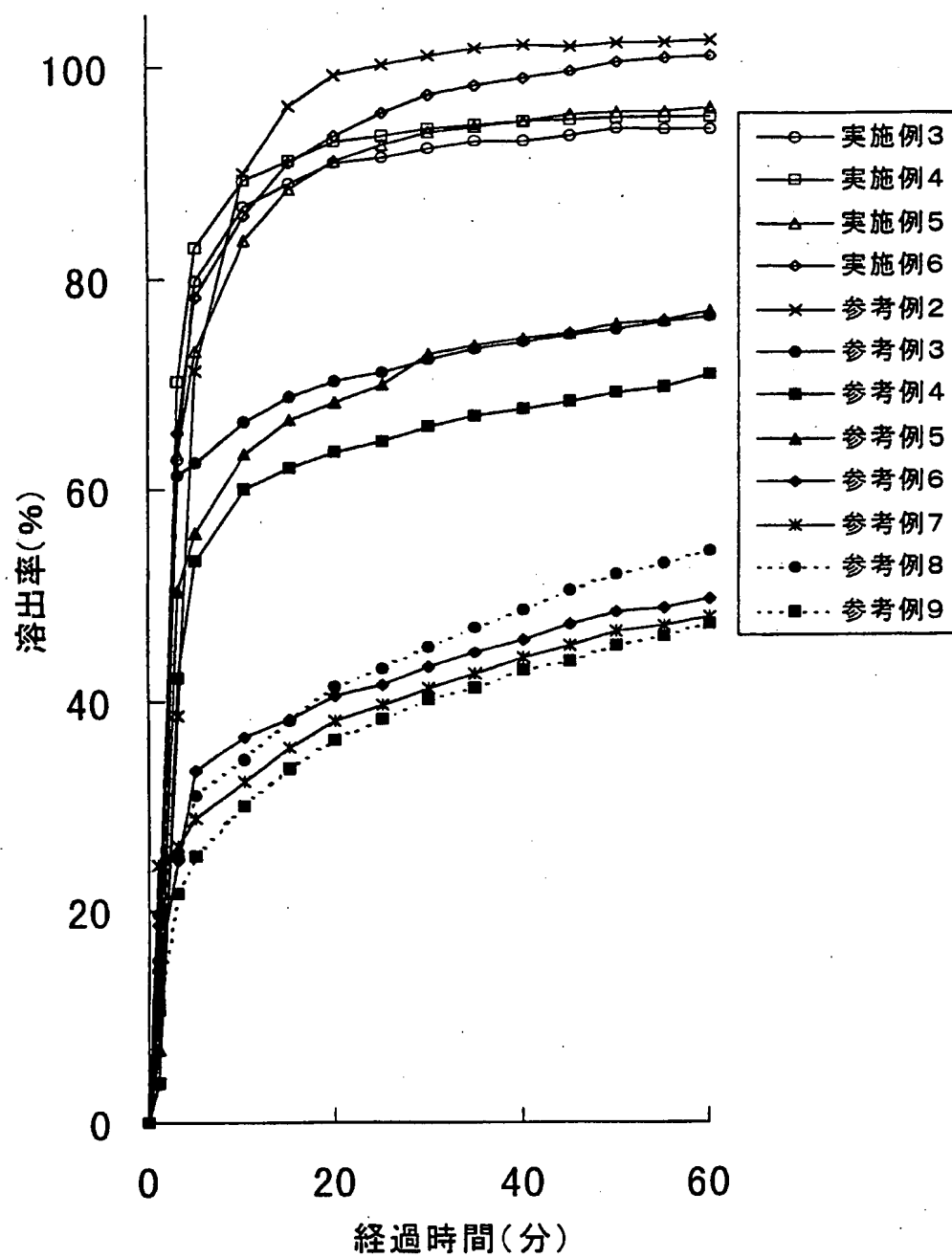
図 面

第 1 図



2 / 2

第2図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02669

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ A61K31/40, 9/20 // C07D209/44														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ A61K31/40, 9/20, 47/00, C07D209/44														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA, REGISTRY (STN)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y</td> <td>JP, 4-356459, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 December, 1992 (10. 12. 92), Full text & EP, 507534, A1 & JP, 4-330055, A & AU, 9212809, A & CA, 2062877, A & NO, 9201200, A & DK, 9200415, A & US, 5202335, A</td> <td>1 2, 3</td> </tr> <tr> <td>X Y</td> <td>KIKUCHI Masatoshi, "Rapidly acting oral hypoglycemic agents", Sogo Rinsho, (1996), 45(12), p.2765-2771</td> <td>1 2, 3</td> </tr> <tr> <td>X Y</td> <td>OHNOTA Hideki et al., "A rapid- and short-acting hypoglycemic agent KAD-1229 improves post-prandial hyperglycemia and diabetic complications in streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes mellitus rats", Jpn. J. Pharmacol., (1996), 71(4), p.315-23</td> <td>1 2, 3</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X Y	JP, 4-356459, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 December, 1992 (10. 12. 92), Full text & EP, 507534, A1 & JP, 4-330055, A & AU, 9212809, A & CA, 2062877, A & NO, 9201200, A & DK, 9200415, A & US, 5202335, A	1 2, 3	X Y	KIKUCHI Masatoshi, "Rapidly acting oral hypoglycemic agents", Sogo Rinsho, (1996), 45(12), p.2765-2771	1 2, 3	X Y	OHNOTA Hideki et al., "A rapid- and short-acting hypoglycemic agent KAD-1229 improves post-prandial hyperglycemia and diabetic complications in streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes mellitus rats", Jpn. J. Pharmacol., (1996), 71(4), p.315-23	1 2, 3
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X Y	JP, 4-356459, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 December, 1992 (10. 12. 92), Full text & EP, 507534, A1 & JP, 4-330055, A & AU, 9212809, A & CA, 2062877, A & NO, 9201200, A & DK, 9200415, A & US, 5202335, A	1 2, 3												
X Y	KIKUCHI Masatoshi, "Rapidly acting oral hypoglycemic agents", Sogo Rinsho, (1996), 45(12), p.2765-2771	1 2, 3												
X Y	OHNOTA Hideki et al., "A rapid- and short-acting hypoglycemic agent KAD-1229 improves post-prandial hyperglycemia and diabetic complications in streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes mellitus rats", Jpn. J. Pharmacol., (1996), 71(4), p.315-23	1 2, 3												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 8 June, 1999 (08. 06. 99)		Date of mailing of the international search report 22 June, 1999 (22. 06. 99)												
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer												
Facsimile No.		Telephone No.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02669

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	KINUKAWA Mayumi et al., "Effect of a non-sulphonylurea hypoglycaemic agent, KAD-1229 on hormone secretion in the isolated perfused pancreas of the rat", Br. J. Pharmacol., (1996), 117(8), p.1702-6	1 2, 3
X Y	OHNOTA Hideki et al., "Normalization of impaired glucose tolerance by the short-acting hypoglycemic agent calcium (2S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinylicarbonyl)propionate dihydrate (KAD-1229) in non-insulin-dependent diabetes mellitus rats", Can. J. Physiol. Pharmacol., (1995), 73(1), p.1-6	1 2, 3
X Y	OHNOTA Hideki et al., "Novel rapid- and short-acting hypoglycemic agent, a calcium(2s)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinylicarbonyl) propionate (KAD-1229) that acts on the sulphonylurea receptor: Comparison of effects between KAD-1229 and gliclazide", J. Pharmacol. Exp. Ther., (1994), 269(2), p.489-95	1 2, 3
Y	JP, 7-76516, A (Toyobo Co., Ltd.), 20 March, 1995 (20. 03. 95), Full text (Family: none)	2, 3
Y	JP, 5-139973, A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 8 June, 1993 (08. 06. 93), Full text (Family: none)	2, 3
Y	JP, 63-115815, A (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), 20 May, 1988 (20. 05. 88), Full text & WO, 88/03023, A1 & JP, 63-119426, A	2, 3

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/02669

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A61K31/40, 9/20 // C07D209/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A61K31/40, 9/20, 47/00, C07D209/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 4-356459, A (キッセイ薬品工業株式会社), 1 0. 12月. 1992 (10. 12. 92), 全文& E P, 507534, A1& J P, 4-330055, A& A U, 9212809, A& C A, 2062877, A& N O, 9201200, A& D K, 9200415, A& U S, 5202335, A	1 2, 3
X Y	KIKUCHI Masatoshi, "Rapidly acting oral hypoglycemic agents", Sogo Rinsho, (1996), 45(12), p. 2765-2771	1 2, 3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 06. 99

国際調査報告の発送日

22.06.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	OHNOTA Hideki et al., "A rapid- and short-acting hypoglycemic agent KAD-1229 improves post-prandial hyperglycemia and diabetic complications in streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes mellitus rats", Jpn. J. Pharmacol., (1996), 71(4), p. 315-23	1 2, 3
X Y	KINUKAWA Mayumi et al., "Effect of a non-sulphonylurea hypoglycaemic agent, KAD-1229 on hormone secretion in the isolated perfused pancreas of the rat", Br. J. Pharmacol., (1996), 117(8), p. 1702-6	1 2, 3
X Y	OHNOTA Hideki et al., "Normalization of impaired glucose tolerance by the short-acting hypoglycemic agent calcium(2S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinylcarbonyl)propionate dihydrate(KAD-1229) in non-insulin-dependent diabetes mellitus rats", Can. J. Physiol. Pharmacol., (1995), 73(1), p. 1-6	1 2, 3
X Y	OHNOTA Hideki et al., "Novel rapid- and short-acting hypoglycemic agent, a calcium(2s)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinylcarbonyl) propionate(KAD-1229) that acts on the sulphonylurea receptor:Comparison of effects between KAD-1229 and gliclazide", J. Pharmacol. Exp. Ther., (1994), 269(2), p. 489-95	1 2, 3
Y	J P, 7-76516, A (東洋紡績株式会社), 20. 3月. 1995 (20. 03. 95), 全文 (ファミリーなし)	2, 3
Y	J P, 5-139973, A (信越化学工業株式会社), 8. 6月. 1993 (08. 06. 93), 全文 (ファミリーなし)	2, 3
Y	J P, 63-115815, A (三菱化成工業株式会社), 20. 5月. 1988 (20. 05. 88), 全文 & WO, 88/03023, A1 & J P, 63-119426, A	2, 3